

# Osteodistrofia alumínica. Análisis clínico e histológico

N. Mazzuchi \*, P. Ambrosoni \*, A. Petraglia \*, H. Caorsi \*, N. Campistrus \*, P. Rodríguez \* y V. Jorgetti \*\*  
\* Facultad de Medicina. Montevideo (Uruguay). \*\* Universidad de San Pablo (Brasil).

## RESUMEN

Se analizaron 24 pacientes en tratamiento con hemodiálisis, cuya biopsia ósea mostró un porcentaje mayor al 30 % de la superficie trabecular recubierta por aluminio. Todos ellos expuestos al aluminio por el agua de diálisis e ingesta oral.

La histología mostró: osteomalacia en nueve casos, enfermedad aplásica en cinco, enfermedad mixta en seis y osteítis fibrosa con depósito de aluminio en cuatro. Se encontró mayor porcentaje de aluminio en las formas de bajo recambio. Se observaron correlaciones negativas significativas entre la superficie recubierta por aluminio y los parámetros de formación ósea. Hubo correlación positiva entre el porcentaje de aluminio y el espesor osteoide.

En las formas de bajo recambio óseo se encontró mayor sintomatología clínica, mayor frecuencia de hipercalcemia y niveles menores de fosfatasas alcalinas y de parathormona. La aluminiemia basal no se correlacionó con el contenido óseo, dependiendo más de la fuente de exposición que del grado de intoxicación.

El análisis histológico de este grupo de pacientes muestra que el bajo recambio óseo y la ausencia de osteítis fibrosa son las alteraciones más características de la intoxicación alumínica y sugiere que la osteomalacia sea la forma más severa de intoxicación. El efecto del aluminio sobre el hueso se ha atribuido a la interferencia en la secreción de parathormona y al bloqueo directo de la formación ósea. De estos mecanismos, el último parecería ser predominante porque se observan formas histológicas con bajo recambio y osteítis fibrosa. El estudio destaca además la importancia de la biopsia ósea en el diagnóstico y en el estudio patogénico de la «osteodistrofia alumínica».

Palabras clave: **Aluminio. Osteodistrofia. Biopsia ósea.**

## ALUMINUM OSTEODYSTROPHY: A CLINICAL AND HISTOLOGICAL ANALYSIS

### SUMMARY

Twenty four patients treated with haemodialysis were studied. Their bone biopsy showed more than 30 % of the trabecular surface covered by aluminium. All of them had been exposed to aluminium either by dialysis fluid and/or oral aluminium intake.

Bone biopsy showed: osteomalacia in 9 cases, aplastic bone disease in 5, mixed

Recibido: 5-X-87.

En versión definitiva: 6-XI-88.

Aceptado: 15-XI-88.

Correspondencia: Dr. Nelson Mazzuchi.  
Centro de Nefrología.  
Hospital de Clínicas.  
Avenida Italia, s/n.  
Montevideo (Uruguay).

*lesion in 5 and osteitis fibrosa with aluminium deposits in 4. A larger percentage of aluminium was found in the low bone turnover forms. A significant negative correlation was found between the surface by aluminium covered and the parameters of bone formation. There was a positive correlation between the percentage of aluminium and osteoid thickness.*

*The forms with low bone turnover showed more clinical symptoms, greater frequency of hypercalcaemia and lower levels of alkaline phosphate and parathormone. Basal aluminaemia was not correlated with aluminium bone contents.*

*The histological analysis of this group of patients showed that the low bone turnover and the absence of osteitis fibrosa are the most remarkable features in aluminium intoxication and suggest this form is the most severe form of intoxication. The effect of aluminium in bone metabolism has been attributed to aluminium effect on parathormone secretion and to a direct action impairing bone formation. The last of these mechanisms seems to be predominant as histological forms with low bone turnover and osteitis fibrosa are more frequently observed.*

*This study also emphasizes the importance of bone biopsy in the diagnosis and pathogenic study of «aluminium osteodystrophy».*

**Key words: Aluminium. Osteodystrophy. Bone biopsy.**

## Introducción

La importancia de la intoxicación aluminica en las alteraciones óseas de los pacientes con insuficiencia renal crónica ha sido destacada por numerosos trabajos<sup>1-7</sup>. En la actualidad, la prevalencia de la osteodistrofia por aluminio ha disminuido gracias al adecuado tratamiento del agua utilizada en diálisis. No obstante, cuando se dispone de estudios histológicos todavía se observan en hemodiálisis depósitos importantes de aluminio entre un 9 y 26 % de pacientes<sup>8, 9</sup>. La biopsia ósea y el estudio histomorfométrico han sido cruciales en el estudio de la patología ósea y en el diagnóstico de la intoxicación aluminica. El presente estudio aborda este tema, analizando un grupo de pacientes en hemodiálisis, haciendo especial hincapié en las manifestaciones clínicas y en el estudio histológico.

## Material y métodos

El criterio de inclusión de los 24 pacientes estudiados fue la comprobación histológica de que el aluminio recubría más del 30 % de la superficie trabecular total. De ellos, 15 pacientes presentaban síntomas sugerentes de intoxicación aluminica y el resto no los presentaban, pero fueron incluidos como parte de un protocolo de estudio realizado en un centro de diálisis que no contaba con tratamiento de agua. En todos los casos la biopsia ósea se realizó previa información y consentimiento.

De los 24 pacientes, 14 eran mujeres y 10 hombres, con edades comprendidas entre veintiséis y setenta y un años ( $\bar{X} \pm DS$ ,  $53,3 \pm 9,8$ ). Todos estuvieron expuestos al aluminio a través del agua de

diálisis y de la ingesta de hidróxido de aluminio. El tiempo de diálisis varió entre ocho y sesenta y ocho meses ( $32,3 \pm 16,4$ ) y la concentración media de aluminio del agua potable de Montevideo fue de  $286 \mu\text{g/l.}$ , con amplias variaciones estacionales (de 70 a  $748 \mu\text{g/l.}$ )<sup>10</sup>. La dosis de hidróxido de aluminio utilizada como captor de fósforo varió entre 1,2 y 3,6 g/día por períodos entre seis y cuarenta y dos meses ( $23,7 \pm 8,1$ ). Seis pacientes recibieron  $1,25 (\text{OH})_2\text{D}_3$  durante el período de análisis.

La biopsia ósea se realizó con trocar de Bordier modificado por Meunier en 15 pacientes y con trocar de Tanzer en 9. La punción se efectuó en la cresta ilíaca. Las muestras de hueso trabecular se procesaron sin descalcificar; fueron fijadas en etanol e incluidas en metilmetacrilato, realizándose secciones de aproximadamente  $5 \mu$  de espesor. Se utilizó la tinción de Goldner, y para identificar el aluminio la tinción con ácido aurintricarboxílico<sup>11</sup>. En 21 pacientes se realizó doble marcaje con tetraciclina. Se utilizó clorhidrato de tetraciclina en dosis de 20 mg/kg/día en dos períodos de tres días separados por un intervalo de quince días. La biopsia se realizó tres a cinco días después del último período de administración de tetraciclina. En las 15 biopsias llevadas a cabo con trocar de Bordier se realizó histomorfometría y se determinaron los siguientes parámetros:

*Parámetros estáticos.* Volumen trabecular óseo (expresado como porcentaje del volumen total de hueso esponjoso), volumen osteoide (expresado como porcentaje del volumen trabecular óseo), superficie de formación ósea (superficie osteoide expresada como porcentaje de la superficie trabecular), espesor osteoide (micrones), superficie de resorción (expresada como porcentaje de la superficie trabecular total), osteoblastos (expresados como porcentaje de la superfi-

cie trabecular total), osteoclastos (expresados como porcentaje de la superficie trabecular total) y superficie recubierta de aluminio (expresada como porcentaje de la superficie trabecular total).

**Parámetros dinámicos.** Superficie de formación activa (la superficie doble marcada con tetraciclina expresada como porcentaje de la superficie trabecular total), velocidad de aposición (VA) (micrones por día), velocidad de formación ósea a nivel tisular (VFO/superficie total) (calculada multiplicando la VA por la superficie de formación activa), velocidad de formación ósea a nivel de la unidad metabólica (VFO/superficie de formación ósea) (calculada dividiendo la VFO a nivel tisular entre la superficie de formación ósea) a intervalo de tiempo de mineralización (calculado dividiendo el espesor osteoide entre la VA).

**Criterios histológicos.** Se estableció el diagnóstico de osteodistrofia de bajo recambio cuando la velocidad de formación ósea a nivel tisular fue inferior de  $0,10 \mu^3/\mu^2/\text{día}$  en el hombre y de  $0,06 \mu^3/\mu^2/\text{día}$  en la mujer. Se diferenció la osteomalacia de la enfermedad aplásica del hueso según que el volumen osteoide fuera mayor o menor de 10 %, respectivamente. El diagnóstico de osteítis fibrosa se hizo cuando se observó fibrosis mayor de 0,5 % y velocidad de formación ósea normal o aumentada. El diagnóstico de enfermedad mixta se hizo cuando se asoció fibrosis mayor de 0,5 % y velocidad de formación ósea disminuida.

Los pacientes estudiados contaban en el momento del estudio con: radiología ósea de cráneo, tórax, pelvis, manos y acromioclaviculares; calcemia, fos-

foremia, fosfatasa alcalina; parathormona (PTH); aluminemia basal y test de desferroxamina (DFO).

Todas las radiografías fueron analizadas por un mismo radiólogo (método de simple ciego). El calcio y el fósforo se determinaron por método colorimétrico; las fosfatasas alcalinas, por método cinético; la PTH, por radioinmunoanálisis con anticuerpos para fragmento medio o carboxiterminal. Los valores de fosfatasa alcalina y PTH se expresaron por la relación con el máximo valor normal. El aluminio se determinó por espectrometría de absorción atómica con horno de grafito, según metodología anteriormente descrita<sup>10</sup>.

El test de DFO se realizó con una dosis de 40 mg/kg. peso en 200 ml. de suero glucosado, perfundidos postdiálisis en treinta a sesenta minutos. Se determinó la concentración plasmática de aluminio antes de la perfusión y cuarenta y cuatro horas después, antes de la diálisis siguiente. En tres casos la dosis de DFO fue de 4 g. El análisis estadístico de los datos fue realizado por el test de t de Student,  $\chi^2$  y análisis de correlación con regresión lineal.

## Resultados

El porcentaje de aluminio en el frente de mineralización varió entre 35,6 % y 100 %. De acuerdo con los criterios histológicos definidos se establecieron los siguientes diagnósticos: nueve osteomalacias, cinco enfermedades aplásicas, seis enfermedades mixtas y cuatro osteítis fibrosa con depósito de aluminio. En la tabla I se refieren los valores promedios

**Tabla I.** Parámetros histomorfométricos ( $\bar{X} \pm \text{DS}$ )

	Valores normales	Osteomalacia N = 3	Enfermedad aplásica N = 5	Enfermedad mixta N = 4	Osteítis fibrosa N = 3
Volumen trabecular óseo (%)	22,1 ± 4,5	19,6 ± 9,5	20,5 ± 2,1	23,4 ± 7,6	18,9 ± 5,1
Volumen osteoide (%)	4,1 ± 1,0	17,2 ± 7,3 <sup>a</sup>	7,6 ± 1,0 <sup>d</sup>	5,8 ± 1,5	6,2 ± 2,3
Espesor osteoide	10,1 ± 2,5	18,2 ± 2,8 <sup>d</sup>	13,6 ± 5,2	12,2 ± 0,8	14,5 ± 1,7
Superficie de formación ósea (%)	14,8 ± 3,0	71,1 ± 22,9 <sup>c</sup>	59,4 ± 11,9 <sup>c</sup>	31,5 ± 17,5 <sup>c</sup>	55,4 ± 18,4 <sup>c</sup>
Superficie de resorción ósea (%)	3,6 ± 1,1	1,9 ± 3,2	7,6 ± 3,7 <sup>a,d</sup>	16,0 ± 3,5 <sup>c</sup>	25,8 ± 8,5 <sup>c</sup>
Osteoblastos (%)	4,9 ± 1,4	1,6 ± 1,5 <sup>a</sup>	2,4 ± 2,6 <sup>a</sup>	3,6 ± 3,7	11,2 ± 6,1
Osteoclastos (%)	0,59 ± 0,17	0,6 ± 0,6	0,8 ± 1,1	2,3 ± 0,6 <sup>c</sup>	5,4 ± 2,1 <sup>c</sup>
Fibrosis (%)	0	0	0,09 ± 0,2	2,1 ± 3,1 <sup>a</sup>	2,4 ± 1,8 <sup>a</sup>
Superficie de formación ósea activa (%)	11 ± 4 (F) 18 ± 7 (M)	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	4,7 ± 5,5 <sup>c,f</sup>	18,4 ± 1,0
Velocidad de aposición ( $\mu/\text{día}$ )	0,65 ± 0,12	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	0,56 ± 0,64	1,16 ± 0,5
Velocidad de formación ósea (a sup. total) ( $\mu^3/\mu^2/\text{día}$ )	0,07 ± 0,02 (F) 0,13 ± 0,07 (M)	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	0,05 ± 0,06 <sup>a,f</sup>	0,34 ± 0,14
Velocidad de formación ósea (a sup. formación) ( $\mu^3/\mu^2/\text{día}$ )	0,5 ± 0,2	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	0,11 ± 0,12 <sup>a,e</sup>	0,61 ± 0,05
Superficie recubierta de aluminio (%)	0	77,2 ± 22,7 <sup>c</sup>	82,0 ± 22,7 <sup>c</sup>	39,8 ± 6,6 <sup>c</sup>	49,8 ± 12

a)  $p < 0,05$  con normal; b)  $p < 0,01$  con normal; c)  $p < 0,001$  con normal; d)  $p < 0,05$  con osteomalacia; e)  $p < 0,05$  con osteítis fibrosa; f)  $p < 0,01$  con osteítis fibrosa. F) Femenino; M) masculino; sup. (superficie).

( $\bar{X} \pm DS$ ) de los parámetros morfométricos en las distintas formas histológicas. En las formas con bajo recambio se comprobó ausencia de doble marcaje con tetraciclina y descenso del porcentaje de osteoblastos en relación a los valores normales. Entre las formas osteomalácicas y las aplásicas se encontraron diferencias significativas en relación al volumen osteoide, el que fue mayor en la osteomalacia, y en la superficie de resorción ósea, la que fue mayor en la enfermedad aplásica. No se observó diferencia en el porcentaje de superficie recubierta de aluminio entre ambas formas. En las formas con osteítis fibrosa se observó presencia de fibrosis y aumento de la resorción ósea y del porcentaje de osteoclastos. En la forma mixta se observaron valores menores de superficie de formación ósea activa y de velocidad de formación ósea, con diferencias significativas en aquellas con depósito de aluminio. No se observó diferencia en el porcentaje de la superficie recubierta de aluminio entre ambas formas.

El porcentaje de superficie recubierta de aluminio mostró diferencias significativas entre las formas de bajo recambio óseo (osteomalacia y enfermedad aplásica) y las formas con osteítis fibrosa (enfermedad mixta y osteítis fibrosa con depósito de aluminio). Fue significativamente menor ( $p < 0,001$ ) en las formas con osteítis fibrosa ( $40,6 \pm 14,0$ ) que en las formas de bajo recambio ( $78,1 \pm 21,1$ ) (fig. 1).

El estudio de correlación entre el porcentaje de superficie recubierta por aluminio y los parámetros morfométricos mostró correlación negativa significativa con la superficie de formación ósea activa ( $r =$

$-0,481$ ,  $p < 0,05$ ) y la velocidad de aposición con la velocidad de formación ósea ( $r = -0,446$ ). Se observó también correlación significativa entre el porcentaje de aluminio y el espesor del osteoide ( $r = 0,986$ ,  $p < 0,005$ ) y en el límite de la significación con el volumen osteoide ( $r = 0,419$ ) (tabla II).

Quince de los 24 pacientes presentaban síntomas clínicos en el momento de la biopsia; los 15 tenían dolor óseo a nivel de la parrilla costal, hombros o pelvis; cinco tenían miopatía proximal y cinco presentaban fracturas costales. El estudio radiológico demostró, además de las fracturas, siete casos de desmineralización y ocho con resorción ósea.

Como se muestra en la tabla III, los síntomas clínicos fueron más importantes en las formas de bajo recambio. Once de los 14 pacientes con osteodistrofia de bajo recambio tenían dolor óseo y cuatro miopatía proximal; sólo tres pacientes estaban asintomáticos. Los tres pacientes con enfermedad mixta que presentaban dolor óseo, uno de ellos con miopatía proximal, tenían una franca disminución del recambio óseo, con ausencia de doble marcaje con tetraciclina. De los 14 pacientes que tenían ausencia de doble marcaje con tetraciclina, 13 presentaban dolor óseo, y de los siete pacientes con superficie de formación ósea activa moderadamente disminuida, normal o aumentada, sólo uno presentó dolor óseo. Las fracturas se observaron en los pacientes con osteodistrofia de bajo recambio y la comprobación radiológica de resorción ósea se observó en los pacientes con osteítis fibrosa y en dos de los pacientes con osteodistrofia de bajo recambio. Estos últimos no se catalogaron como formas mixtas porque la fibrosis fue inferior a 0,5 %, pero ambos tenían aumento de la superficie de resorción con valores de 6,9 y 13,0 %.

Los promedios de calcemia, fosfatasa alcalina, PTH y aluminemia en los grupos de bajo recambio y osteítis fibrosa se muestran en la figura 2. Los pacientes con osteodistrofia de bajo recambio mostraron valores significativamente mayores de calcemia y menores de fosfatasa alcalina y PTH. La hipercalcemia fue una comprobación frecuente y se observaron calcemias mayores de 11 mg/dl. en 12 de los 24 pacientes; tres de ellos estaban recibiendo 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Se observaron diferencias significativas en la frecuencia de hipercalcemia entre los grupos de bajo recambio y con osteítis fibrosa (tabla IV). Diez de los 14 pacientes con osteomalacia o enfermedad aplásica presentaron hipercalcemia. Las fosfatasas alcalinas fueron normales o con leve ascenso en 11 de los 24 pacientes; en éstos la histología mostró osteodistrofia de bajo recambio. La PTH fue normal o con leve aumento en siete de los 24 pacientes; en cinco de éstos la histología mostró osteodistrofia de bajo recambio.

La aluminemia basal determinada en 18 pacientes varió entre 36 y 266  $\mu\text{g/l.}$ , con una media de

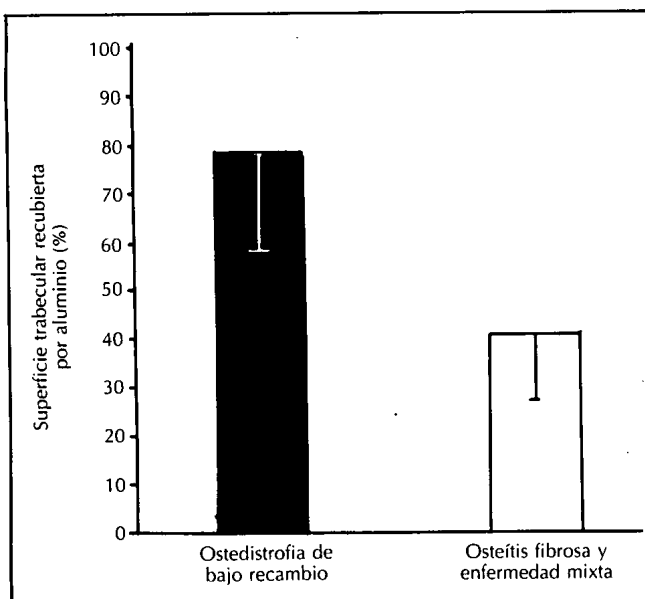


Fig. 1.—Porcentaje de superficie trabecular recubierta de aluminio ( $\bar{X} \pm DS$ ) en osteodistrofia de bajo recambio y en formas con osteítis fibrosa. Diferencia significativa entre ambos grupos ( $p < 0,001$ ).

**Tabla II.** Correlaciones del porcentaje de superficie ósea recubierta de aluminio

Con:	N	r	p
Superficie de formación ósea activa	15	- 0,481	< 0,05
Velocidad de aposición	15	- 0,505	< 0,05
Velocidad de formación ósea (nivel tisular)	15	- 0,446	NS
Velocidad de formación ósea (unidad metabólica)	15	- 0,405	NS
Osteoblastos	15	- 0,325	NS
Volumen osteoide	15	0,419	NS
Espesor osteoide	15	0,686	< 0,005
Superficie de resorción ósea	15	- 0,35	NS
Osteoclastos	15	- 0,423	NS
Fibrosis	15	- 0,31	NS
Parathormona	14	- 0,287	NS
Fosfatasas alcalinas	14	- 0,041	NS
Aluminio plasmático	10	0,493	NS

**Tabla III.** Síntomas clínicos y radiológicos

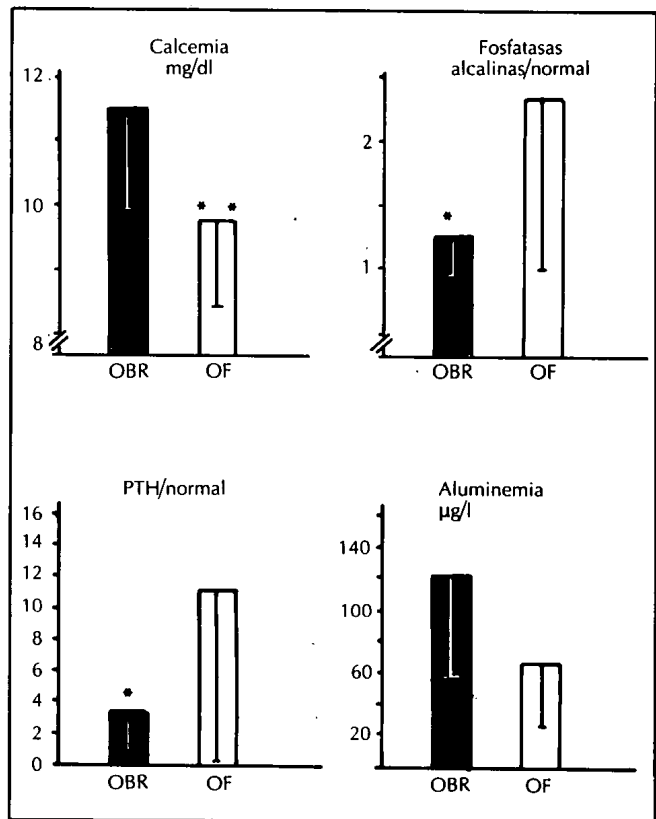
	Osteodistrofia de bajo recambio N = 14	Enfermedad mixta N = 6	Osteítis fibrosa N = 4
Sin síntomas	3	3	3
Dolor óseo	11	3	1
Miopatía	4	1	0
Fracturas	5	0	0
Desmineralización	4	3	0
Resorción ósea	2	3	3
Radiología normal	3	0	1

**Tabla IV.** Alteraciones bioquímicas

	Formas histológicas	
	Osteodistrofia de bajo recambio N = 14	Osteítis fibrosa y enfermedad mixta N = 10
Calcemia mg/dl.:		
Mayor de 11	10	2
Entre 9 y 11	4	5
Menor de 9	0	3
Fosfatasa alcalina/normal:		
Menor de 1,2	11	0
Entre 1,2 y 2,0	2	7
Mayor de 2,0	1	3
Parathormona/normal:		
Menor de 1,2	6	1
Entre 1,2 y 4,0	3	1
Mayor de 4,0	5	8

\*  $\chi^2$

116 ± 65. No observamos diferencias significativas entre las formas de bajo recambio y las formas con osteítis fibrosa (fig. 2). Tampoco observamos correlación entre la aluminemia basal y el porcentaje de su-



**Fig. 2.**—Promedios (± DS) de calcemia, fosfatasas alcalinas, parathormona y aluminemia en pacientes con osteodistrofia de bajo recambio (OBR) y pacientes con osteítis fibrosa o enfermedad mixta (OF). Valor de fosfatasas alcalinas y PTH en relación con máximo valor normal. Significación: p < 0,01 (\*); p < 0,001 (\*\*).

perficie ósea recubierta con aluminio (tabla II). En ocho pacientes se repitió la aluminemia basal después de siete a veinticuatro meses de hemodiálisis con agua tratada, comprobándose un descenso significativo de los valores plasmáticos de 129 ± 76,5 a 41 ± 15,7 (p < 0,02).

El test de DFO se realizó sólo en cuatro pacientes dentro de los noventa días de la realización de la biopsia y en todos ellos el incremento fue superior a 200  $\mu\text{g/l.}$ , con una media de  $248 \pm 18,8$ . En otros nueve pacientes el test se hizo entre nueve y treinta y dos meses ( $19 \pm 9$ ) después de la biopsia y entre doce y cuarenta meses ( $18,5 \pm 9$ ) después de utilizar dializado con bajo contenido de aluminio ( $< 10 \mu\text{g/l.}$ ) y de suspender el hidróxido de aluminio por vía oral. En estos casos, los incrementos luego de la administración de DFO variaron entre 63 y 182  $\mu\text{g.}$ , con una media de  $110 \pm 42,3 \mu\text{g/l.}$  La diferencia entre ambos grupos fue significativa ( $p < 0,001$ ).

## Discusión

La biopsia ósea con histomorfometría ha permitido reconocer que el depósito de aluminio en el frente de mineralización puede presentarse asociado a distintas formas histológicas, dependiendo de que el volumen osteoide se encuentre normal o aumentado y de la asociación con hiperparatiroidismo. En el grupo de pacientes que analizamos reconocimos cuatro formas histológicas: la osteomalacia, la enfermedad aplásica del hueso, la enfermedad mixta y la osteítis fibrosa.

Las alteraciones más características de la intoxicación aluminica sobre el hueso son el bajo recambio óseo y la ausencia de osteítis fibrosa. En nuestro estudio se encontró mayor porcentaje de aluminio en las formas histológicas con bajo recambio y se observó correlación negativa entre el porcentaje de la superficie trabecular recubierta de aluminio y los parámetros de formación y mineralización ósea. Estudios anteriores han mostrado que estas alteraciones podrían explicarse porque el aluminio interfiere en la producción de hormona paratiroidea y además por su efecto directo sobre el hueso. El efecto sobre la glándula paratiroidea se ha puesto en evidencia por la disminución de la respuesta de la secreción hormonal al provocar hipocalcemia aguda en pacientes con intoxicación aluminica<sup>12, 13</sup> y por la inhibición «in vitro» de células paratiroideas bovinas cuando se añade aluminio al medio de cultivo<sup>14</sup>. Por otra parte, estudios «in vitro» también han mostrado que el aluminio inhibe la formación de hidroxapatita, y la actividad de la fosfatasa alcalina<sup>15, 16</sup> disminuye el número de osteoblastos y la actividad osteoblástica<sup>17</sup>, habiéndose comprobado altas concentraciones de aluminio en las mitocondrias de estos últimos<sup>18</sup>. La existencia de formas mixtas, con bajo recambio y osteítis fibrosa sugiere que el efecto directo sobre el hueso sea más importante que el bloqueo de la glándula paratiroidea, pero también es posible que este efecto dependa del grado de hiperparatiroidismo secundario presente antes y durante la exposición al aluminio.

Además, es probable que el hiperparatiroidismo pueda proteger al hueso del efecto tóxico del aluminio, como lo sugiere la observación de formas de osteítis fibrosa pura, con aumento de la velocidad de formación ósea e importantes depósitos de aluminio (hasta 63,5 % en uno de nuestros casos).

La comprobación en nuestros pacientes de correlación significativa entre el porcentaje de la superficie recubierta por aluminio y el espesor osteoide sugeriría que la osteomalacia es la forma más severa de intoxicación aluminica, como ya lo han postulado Andress y cols.<sup>19</sup> Estos autores, comparando las formas osteomalácica y aplásica, comprobaron en la primera un mayor porcentaje de aluminio en el frente de mineralización y mayor retardo en la aposición y en la formación ósea. En nuestros pacientes observamos que la superficie de resorción ósea fue significativamente mayor en la forma aplásica que en la osteomalacia. Este hecho también es coincidente con la hipótesis de que la osteomalacia sea la forma más severa de intoxicación. También estaría de acuerdo con ello el hecho de que en pacientes tratados con DFO se ha observado la transformación de formas osteomalácicas en formas aplásicas, pero no a la inversa<sup>20</sup>. Las lesiones histopatológicas dependerían, por lo tanto, de la importancia de la intoxicación aluminica y del grado de hiperparatiroidismo secundario, factores que variarían en relación inversa. Cuando la intoxicación aluminica es preponderante se producirían las formas osteomalácicas, en tanto las intoxicaciones menos severas con hiperparatiroidismo progresivamente más importante generarían las formas aplásicas, las formas mixtas y la osteítis fibrosa. Esta relación entre las lesiones histológicas, la importancia de la intoxicación y el grado de hiperparatiroidismo estaría también modificada por otros factores que aquí no hemos analizado, tales como el nivel de vitamina D, la concentración de calcio y fósforo en el medio extracelular, la acidosis y factores locales que inhiben o estimulan la mineralización.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en la osteodistrofia aluminica son el dolor óseo, la miopatía proximal y las fracturas costales. Se ha señalado que la disminución de fuerzas musculares es el signo más temprano<sup>9</sup>, pero la escasa frecuencia con que se observa este síntoma disminuye su valor diagnóstico. La osteomalacia y la enfermedad aplásica tienen mayor expresión clínica<sup>9, 21</sup>; las formas sintomáticas tienen habitualmente bajo recambio óseo, pero pacientes asintomáticos pueden tener importantes alteraciones en la formación ósea. En tres de nuestros pacientes asintomáticos, la histología mostró borramiento del doble marcaje con tetraciclina.

El valor diagnóstico de la hipercalcemia en la osteodistrofia aluminica, señalada en varias publicaciones<sup>9, 21, 22</sup>, también se evidencia en nuestros pacientes, sobre todo en las formas de bajo recambio

sin osteítis fibrosa. La comprobación de fosfatasas alcalinas y PTH normales o discretamente aumentadas también tienen valor diagnóstico. En nuestra experiencia, utilizando anticuerpos anti-PTH para fragmento C terminal o fragmento medio, encontramos que las fosfatasas alcalinas resultaron más estables y fiables que la PTH en la predicción de osteodistrofia de bajo recambio.

Los niveles de aluminemia basal son un mal indicador de la importancia de los depósitos y varían con la exposición reciente al aluminio, como se ha demostrado en varios estudios<sup>8, 10, 23</sup> y se confirma en el seguimiento de nuestros pacientes luego de utilizar agua para diálisis con bajo contenido de aluminio.

En nuestro estudio no es posible analizar el valor diagnóstico del test de DFO. En los cuatro pacientes en los que el test y la biopsia ósea se realizaron con escasa diferencia de tiempo se encontraron en todos incrementos mayores de 200 µg/l. En los nueve pacientes restantes, en los que se comprobaron incrementos significativamente menores, el test se realizó luego de prolongados períodos sin exposición al aluminio y no disponemos de documentos histológicos próximos que permitan profundizar el análisis. Varios estudios han mostrado que existe correlación entre el aumento de la aluminemia luego de una dosis de DFO y el contenido de aluminio del hueso<sup>24-26</sup> y el test puede ser considerado un buen indicador de la importancia de los depósitos tisulares. Se ha señalado también que su exactitud varía con los umbrales de incremento y que con incrementos de 200 µg/l. su sensibilidad es alta (0,94), pero su especificidad es baja (0,52)<sup>26</sup>. El test es, por lo tanto, un elemento más en la orientación diagnóstica. La biopsia ósea es el único procedimiento seguro para establecer el diagnóstico de osteodistrofia aluminica. El estudio histológico permite además definir la forma histológica presente y consideramos que aporta una información de gran importancia para decidir racionalmente la mejor conducta terapéutica a seguir en las distintas formas de osteodistrofia renal.

## Bibliografía

- Coburn JW, Sherrard OJ, Brickman AS, Wong ECG, Norman AW y Singer FR: A skeletal mineralizing defect in dialysis patients: A syndrome resembling osteomalacia but unrelated to vitamin D. *Contrib Nephrol* 18:172-183, 1980.
- Drüeke T: Dialysis osteomalacia and aluminum intoxication. *Nephron* 26:207-210, 1980.
- Parkinson I, Ward MK y Kerr DNS: Dialysis encephalopathy, bone disease and anemia: the aluminium intoxication syndrome during regular hemodialysis. *J Clin Pathol* 34:1285-1294, 1981.
- Cournot-Witmer G, Zingraff J, Plachot JJ, Escaig F, Lefevre R, Boumati P, Bourdeau Z, Garabedian M, Galle P, Bourdon R, Drüeke T y Balsan S: Aluminium localization in bone from hemodialyzed patients: Relationship to matrix mineralization. *Kidney Int* 20:375-385, 1981.
- Hodsman AB, Sherrard DJ, Alfrey AC, Ott S, Brickman AS, Miller NL, Moloney NA y Coburn JW: Bone aluminium and histomorphometric features of renal osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 54:539-545, 1982.
- Denton J, Freemont AJ y Ball J: Detection and distribution of aluminium in bone. *J Clin Pathol* 37:136-142, 1984.
- Verbueken AH, Van de Vyver FL, Van Grieken RE, Paulus GJ, Visser WJ, O'Haese P y De Broe ME: Ultrastructural localization of aluminium in patients with dialysis-associated osteomalacia. *Clin Chem* 30:763-768, 1984.
- Ihle BU, Becker GJ y Kincaid-Smith PS: Clinical and biochemical features of aluminium-related bone disease. *Kidney Int* (suppl. 18) 29:S80-S86, 1986.
- Llach F, Felsenfeld AJ, Coleman MD, Keveney JJ Jr, Pederson JA y Medlock TR: The natural course of dialysis osteomalacia. *Kidney Int* (suppl. 18) 29:S74-S79, 1986.
- Fernández J, Rodríguez P, Petraglia A, Laborde A, Dibello N, Ambrosoni P y Mazzuchi N: Importancia del aluminio en la hemodiálisis crónica. *Revista Médica del Uruguay* 1:34-40, 1985.
- Maloney NA, Ott SM, Alfrey AC, Coburn JW y Sherrard DJ: Histological quantitation of aluminum in iliac bone from patients with renal failure. *J Lab Clin Med* 99:206-216, 1982.
- Kraut JA, Shinaberger JH, Singer FR, Sherrard DJ, Saxton J, Miller J, Kurokawa K y Coburn JW: Parathyroid gland responsiveness to acute hypocalcemia in dialysis osteomalacia. *Kidney Int* 23:725-730, 1983.
- Andress D, Felsenfeld AJ, Voigts A y Llach F: Parathyroid hormone response to hypocalcemia in hemodialysis patients with osteomalacia. *Kidney Int* 24:364-370, 1983.
- Morrisey J, Rothestein M, Mayor G y Slatopolsky E: Suppression of parathyroid hormone secretion by aluminum. *Kidney Int* 23:699-704, 1983.
- Blumenthal NC y Posner AS: In vitro model of aluminum-induced osteomalacia: inhibition of hydroxyapatite formation and growth. *Calcif Tissue Int* 36:439-441, 1984.
- Lieberher M, Grosse B, Cournot-Witmer G, Thil CL y Balsan L: In vitro effects of aluminum on bone phosphates: a possible interaction with bPTH and vitamin D<sub>3</sub> metabolites. *Calcif Tissue Int* 34:280-284, 1982.
- De Vernejoul MC, Belenguer R, Halkidou H, Buisine A, Bielakoff J y Miravet L: Histomorphometric evidence of deleterious effects of aluminum on osteoblasts. *Bone* 6:15-20, 1985.
- Plachot JJ, Cournot-Witmer G, Halpern S, Mendes V, Bourdeau A, Fritsch J, Bourdon P, Drüeke T, Galle P y Balsan S: Bone ultrastructure and X-ray microanalysis of aluminum-intoxicated hemodialyzed patients. *Kidney Int* 25:796-803, 1984.
- Andress DL, Maloney NA, Coburn JW, Endres DB y Sherrard DJ: Osteomalacia and Aplastic Bone Disease in Aluminum-Related Osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 65:11-16, 1987.
- Andress DL, Nebeker HG, Ott SM, Endres DB, Alfrey AC, Slatopolsky EA, Coburn JW y Sherrard DJ: Bone histological response to desferrioxamine in aluminum-related bone disease. *Kidney Int* 31:1344-1350, 1987.
- Hodsman AB, Sherrard DJ, Wong ECG, Brickman AS, Lee DBN, Alfrey AC, Singer FR, Norman AW y Coburn JW: Vitamin D resistant osteomalacia en hemodialysis patients lacking secondary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 94:629-637, 1981.
- Hodsman AB, Wong ECG, Sherrard DJ, Brickman AS, Lee DBN, Singer FR, Norman AW y Coburn JW: Preliminary trials with 24,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in dialysis osteomalacia. *Am J Med* 74:407-414, 1983.
- Cannata JB, Briggs JD, Junor BJR, Fell GS y Beastall G: Effect of acute aluminium overload on calcium and parathyroid hormone metabolism. *Lancet* 1:501-503, 1983.
- Simon P, Allair P, Ang KS, Cam G y Mauras Y: Prophylaxie et traitement de l'intoxication aluminique chez l'insuffisant

- rénal chronique. *Actualités Néphrologiques*. Paris, Flammarion 1984, 387-414.
25. Milliner DS, Nebeker HS y Ott SM: Use of the desferrioxamine infusion test in the diagnosis of aluminium-related osteodystrophy. *Ann Intern Med* 101:775-780, 1984.
26. Nebeker HG, Andress DL, Milliner SS, Ott SM, Alfrey AC, Slatopolsky EA, Sherrard DJ y Coburn JW: Indirect methods for the diagnosis of aluminum bone disease: Plasma aluminum, the desferrioxamine infusion test, and serum iPTH. *Kidney Int* (suppl. 16) 29:S96-S99, 1986.